



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

**SECRETARIA DE SALUD CENTRO MEDICO NACIONAL
20 DE NOVIEMBRE**

**TAMOXIFEN COMO CAUSA DE ESTEATOHEPATITIS NO
ALCOHÓLICA (EHNA) E CANCER DE MAMA
INFORME DE 3 CASOS**

TESIS DE POSGRADO

**PARA OBTENER EL DIPLOMA EN:
GASTROENTEROLOGÍA
PRESENTA
DR. JAVIER OSNAYA MARTÍNEZ**

TUTOR DE TESIS: Dra. Tomas Cortes Espinosa



ISSSTE

MEXICO DF

ABRIL 2006



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Mauricio di Silvio López
Subdirector de Enseñanza e investigación Médica
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

Dra. Mayra V. Ramos Gómez
Jefa del servicio de Gastroenterología
Centro Médico Nacional “20 de noviembre” ISSSTE

Dr. Tomas Cortes Espinosa
Médico adscrito del servicio de Gastroenterología y
Asesor de tesis
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

Dr. Javier Osnaya Martínez
Autor de Tesis
Centro Medico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

AGRADECIMIENTOS:

- **Dra. Mayra Ramos Gómez**, por su esfuerzo y dedicación ala formación de médicos especialistas en gastroenterología,por su guía y oportunidad brindada Muchas gracias...

Dr. Tomas Cortes Espinosa ,por los conocimientos aportados a mi formacion
no solo como médico sino como persona, por su amistad invaluable y su aporte a la realización de esta tesis. Muchas gracias...

Dr.Manuel Castellanos Neri, por los conocimientos aportados a mi formación como médico especialista. Muchas gracias...

Dr. José Luis Duran Zarate y Dra. Laura Ladrón de Guevara por su aporte a mi formación como médico especialista. Muchas gracias...

DEDICATORIAS:

- **A Dios**, por haberme dado la oportunidad de vivir y de tener la persistencia necesaria para la realización de este sueño..
- **A Mis Padres**, a quienes les debo lo que soy y quienes desde que naci me han brindado su amor y su apoyo en todo momento, realizando esfuerzos que con nada puedo retribuir..
- **A Mis Hermanos y sobrinos**, quienes han estado a mi lado en momentos buenos y malos , apoyandome siempre..
- **A mis profesores**, quienes a lo largo de mi trayectoria de estudio han procurado mi aprendizaje y progreso..
- **Al personal del CMN 20 de Noviembre**, quienes en mayor o menor medida compartieron la experiencia acumulada en mi formación..
- **Al Centro Medico Nacional “20 de Noviembre”** , en donde adquiri todos los conocimientos y experiencia necesarias en mi formación..

PROTOCOLO DE TESIS

UNIDAD MÉDICA DONDE SE REALIZO LA INVESTIGACION:

CENTRO MEDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE” ISSSTE

TITULO DE INVESTIGACION:

**TAMOXIFEN COMO CAUSA DE ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHOLICA
(EHNA) EN CANCER DE MAMA. INFORME DE 3 CASOS**

ASESOR DE TESIS:

**DR. TOMAS CORTES ESPINOSA.
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA**

INVESTIGADOR RESPONSABLE:

Dr. JAVIER OSNAYA MARTINEZ

CONTENIDO

1.- Resumen.	1
2.- Introducción.	2
3.- Objetivos e Hipótesis.	9
4.- Material y Métodos.	10
5.- Resultados.	11
6.- Tablas y Gráficas	12
7.- Discusión.	13
8.- Conclusiones.	14
9.- Bibliografía.	15

RESUMEN:

“TAMOXIFEN COMO CAUSA DE ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHOLICA (EHNA) EN CANCER DE MAMA. INFORME DE 3 CASOS”

Ademas de su asociación frecuente con resistencia ala insulina, diabetes mellitus tipo 2, obesidad central e hipertrigliceridemia, la EHNA ha sido implicada con diversas drogas y toxinas. Tamoxifen es una droga antiestrogenica empleada como tratamiento adyuvante en cancer de mama.Casos de tamoxifen asociado a hepatotoxicidad se han descrito incluyendo cirrosis hepatica y EHNA.

Objetivo: estudio descriptivo de 3 casos de pacientes con cancer de mama quienes desarrollaron EHNA durante el tratamiento con tamoxifen.

Material y Metodos: Revision de expedientes clinicos, asi como hallazgos histopatologicos en biopsias de higado de 3 pacientes con diagnostico de EHNA. Se investigaron alteraciones en las pruebas de función hepática (alanino aminotransferasa[ALT] antes y durante el tratamiento con tamoxifen, posología y tiempo de administracion y aparición de elevación de ALT,diagnostico radiologico por ultrasonido de higado y vias biliares, indice de masa corporal. Cada uno de los pacientes contaba con estudios de laboratorio y gabinete que incluyeron pruebas serologicas para hepatitis, cinética de hierro,estudios inmunologicos que descartaron otras causas de EHNA.

Resultados:

CASO	DOSIS/TMX	ALT BASAL	ALT /TMX	INICIO ALTERACION	USG
1	20 mg	62U/L	69U/L	21 meses	Esteatosis
30.4					
2	20 mg	60U/L	239U/l	9 meses	Esteatosis
28.7					
3	20 mg	41U/L	204U/L	8 meses	Esteatosis
27					

Conclusiones: La evolución en la alteración de ALT durante la administración de tamoxifen es similar a lo informado en otras series. El incremento de ALT durante el seguimiento de los pacientes que reciben tamoxifen asi como presencia de alteraciones en USG de higado e IMC >_a 27,son probablemente los indicadores para llevar acabo biopsia hepatica y confirmar el diagnostico de EHNA

ABSTRACT:

“TAMOXIFEN AS NON ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS (NASH) CAUSE IN

BREAST CANCER” REPORT OF 3 CASES.

Besides its frequent association with insulin resistance, diabetes mellitus 2, central obesity and hypertriglyceridemia, the NASH has been implied with drugs and toxins. Tamoxifen is an antiestrogenic drug used as adjuvant treatment in breast cancer. Cases of tamoxifen associated to hepatotoxicity have been described including NASH and cirrhosis.

Objective: descriptive study of 3 cases of patients undergoing breast cancer achieved NASH during the tamoxifen treatment.

Method and material: Revision of clinical files and histopatologic findings in liver biopsy of 3 patients with NASH. Investigating changes in the liver function tests (alanine aminotransferase [ALT]) prior and during the tamoxifen treatment, posology, time administration and achieve of ALT elevation, imaging studies as ultrasound of liver and biliary ducts were used and body mass index (BMI). Each one of the patients had laboratory studies including hepatitis tests, immunologic and iron tests descartando another NASH causes.

Results:

CASE	DOSES/TMX	ALT BASELINE	ALT/TMX	FIRST CHANGE US	BMI
1	20 mg	62U/L	69U/L	21 months	steatosis
30.4					
2	20 mg	60U/L	239U/L	9 months	steatosis
28.7					
3	20 mg	41U/L	204U/L	8 months	steatosis 27

Conclusion: the changes in ALT levels during the tamoxifen treatment its similar to the reported in another series. The ALT elevation of patients receiving tamoxifen and changes in liver ultrasound and BMI >27 are probably the best indicators to achieve a liver biopsy and confirm the NASH diagnosis

INTRODUCCION

La esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) es una Enfermedad hepática que, hasta recientemente, ha sido menos reconocida como causa común de enzimas hepáticas elevadas. Esta entidad clínica está caracterizada por hallazgos en la biopsia hepática similares a aquellos vistos en hepatitis alcohólica pero en ausencia de un consumo de alcohol suficiente para causar estos cambios.

Esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) es una enfermedad hepática común pero poco apreciada. Las razones para este bajo nivel de apreciación son el hecho de que EHNA es un término de relativa reciente acuñación en la década de los años 80, el requerimiento de una biopsia hepática para el diagnóstico definitivo, la naturaleza relativamente indolente de la enfermedad en muchos pacientes y la falta de un consenso respecto a un diagnóstico histológico así como del manejo.

El término EHNA fue usado por primera vez en 1980 por Ludwig y colaboradores en la Clínica Mayo, describió entonces a 20 pacientes no alcohólicos con cambios en la biopsia hepática que eran compatibles con hepatitis alcohólica.

La EHNA es parte de un espectro de enfermedad hepática grasa no alcohólica que puede variar desde una simple enfermedad grasa hepática hasta la cirrosis. Esta es caracterizada por cambios grasos con inflamación lobulillar, daño hepatocelular y hialina de Mallory, con o sin fibrosis, en ausencia de un consumo excesivo de alcohol.

Los ácidos grasos libres, los cuales se piensa que son un factor iniciador clave en la patogenia de la EHNA, puede inducir citocromo P-450 2 E1, un proceso que resulta en generación incrementada de especies reactivas de oxígeno y peroxidación de lípidos que conducen al daño a las membranas biológicas, estos trastornos intracelulares importantes e hipotéticos pueden resultar en la propagación de la inflamación y daño celular.

La resistencia a la insulina e hiperinsulinemia han demostrado estar asociadas con enfermedad grasa no alcohólica. Un estudio reciente encontró que la resistencia a la insulina e hiperinsulinemia están asociadas con hígado graso sin tomar en cuenta el índice de masa corporal o distribución de la grasa, sugiriendo que la resistencia a la insulina puede ser el fenómeno primario con obesidad y distribución grasa esplácnica creyendo que el efecto de la resistencia a la insulina puede estar directamente involucrado en la patogénesis de esteatosis hepática. Adicional a este dato, los investigadores han demostrado que los niveles de insulina sérica postprandial son más altos en pacientes con EHNA.

El papel del hierro hepático en la progresión de EHNA todavía permanece controversial, pero en muchos pacientes el hierro tiene un papel en la patogénesis de EHNA al promover el estrés oxidativo.

El hierro es un potente catalizador de estrés oxidativo y puede actuar de modo sinérgico con otros promotores de la peroxidación lipídica y uno de sus subproductos, el malondialdehído, el cual se ha visto que activa las células.

hepaticas estelares in vitro , la mayor fuente de fibrogenesis en daño hepatico.

George y colaboradores reportaron una alta prevalencia dela mutacion Cys282Tyr de el gen HFE en pacientes con EHNA , sin embargo no hubo diferencia en la frecuencia de mutacion His 63 asp .

La presencia de mutacion Cys 282 Tyr estuvo asociada con tincion hepatica de hierro aumentada y hierro hepatico aumentado correlacionado con la severidad dela fibrosis.

Bonkovsky y colaboradores tambien reportaron una prevalencia significativamente alta de heterocigosidad para cualquier mutacion en pacientes con EHNA.

Por otro lado, la terapia con tamoxifen para cancer de mama avanzado ha sido probada como un tratamiento que incrementa la esperanza de vida sin los efectos secundarios de la quimioterapia. Su uso muy probablemente se incrementara en el futuro dado el potencial con el que cuenta de prevencion de cancer de mama en pacientes de alto riesgo.

El medicamento tambien deberia ser efectivo en casos de carcinoma hepatocelular sin embargo los receptores estrogenicos incrementados no estan siempre presentes en este tipo de tumoraciones.

El citrato de tamoxifen es un agente antiestrogenico no esteroide potente. El efecto antiestrogenico puede estar relacionado a su capacidad para competir con estrogenos por los sitios de uncion en los tejidos blancos tales como la mama.

Químicamente este es un trans isómero de un derivado trifenileno, el nombre químico es (Z)-2-(4-[1,2-propanotricarboxilato]) con la fórmula empírica de C₂₂H₁₈N₂O₆, agente ampliamente usado hoy en día para el tratamiento de cáncer de mama.

En mujeres con cáncer de mama, la terapia adyuvante con tamoxifén reduce las recaídas y mejora la supervivencia. Está indicado para el tratamiento de cáncer de mama positivo a nodulos linfáticos en mujeres postmenopáusicas posterior a la mastectomía total o segmentaria, disección axilar e irradiación mamaria.

El tamoxifén ha demostrado ser relativamente libre de toxicidad significativa en humanos, sin embargo es bien reconocido que el uso a largo plazo de tamoxifén está asociado con un significativo incremento en la incidencia de cáncer de endometrio. Este efecto endometrial se piensa está ligado a las propiedades estrogénicas del tamoxifén.

Otros efectos comunes asociados incluyen cambios corneales, cataratas y retinopatía. Por otro lado los datos de investigación animal sugieren también que el uso de tamoxifén puede inducir tumores en otros órganos tales como el hígado.

En aproximadamente 20 años de su aprobación por la FDA de los Estados Unidos existen reportes de asociación con esteatohepatitis como la que se mencionó en párrafos previos

El presente estudio tiene por objeto la revision de casos y asu vez el informe de los mismos que en nuestro medio hospitalario se han llegado a presentar dada la gran cantidad de pacientes portadoras de ca de mama. Se han tomado 3 de ellos para su revision y comprobacion dela presencia de esteatohepatitis inducida por tamoxifen con infiltracion grasa hepatica multifocal.

OBJETIVOS E HIPOTESIS:

Estudio descriptivo de 3 casos de pacientes con cancer de mama quienes desarrollaron EHNA durante el tratamiento con tamoxifen

MATERIAL Y METODOS:

Revision de expedientes clinicos, asi como hallazgos histopatologicos en biopsias de higado de 3 pacientes con diagnostico de EHNA. Se investigaron

alteraciones en las pruebas de funcion hepatica (alanino aminotransferasa ALT) antes y durante el tratamiento con tamoxifen, posologia y tiempo de administracion asi como aparicion de elevacion de ALT, diagnostico radiologico por ultrasonido de higado y vias biliares (USG), indice de masa corporal (IMC). Cada uno de los pacientes contaba con estudios de laboratorio

y gabinete que incluyeron pruebas serologicas para hepatitis, cinetica de hierro, estudios inmunologicos que descartaron otras causas de EHNA

RESULTADOS:

CASO	DOSIS/TMX	ALT BASAL	ALT CON	INICIO	USG
1	20 Mgs	62 U/L	69 U/L	21 meses	Esteatosis
2	20 Mgs	60 U/L	239U/L	9 meses	Esteatosis
3	20 Mgs	41 U/L	204U/L	8 meses	Esteatosis

IMC

30.4

28.7

DISCUSION:

Pacientes con hígado graso y esteatosis están usualmente asintomáticos. Las

Pruebas bioquímicas se correlacionan con de modo muy pobre con histología hepática, sin embargo las transaminasas séricas generalmente muestran incrementos medios de las transaminasas.

Estudios de imagen tales como ultrasonido abdominal y tomografía computada son en la actualidad los medios por los cuales se sugiere el diagnóstico en este tipo de pacientes. La biopsia de hígado sigue siendo el mejor método de diagnóstico. Algunos fármacos incluyendo estrógenos sintéticos, glucocorticoides, perhexalina, amiodarona tetraciclina y salicilatos se han asociado con esteatohepatitis no alcohólica. Revisamos diversa literatura y en Estados Unidos se han reportado 2 casos de mujeres bajo tratamiento con esteatohepatitis y tamoxifen las cuales tenían historia de cáncer mamario y que habían sido expuestas a la droga por más de 7 meses antes de que se identificara su problema de esteatohepatitis. Todas ellas presentaron manifestaciones clínicas y en todas se documentó esteatohepatitis

Al igual que en los casos previamente mencionados las características patológicas de los casos que presentaron fueron esteatosis macrovesicular. El mecanismo por el cual el tamoxifen induce esteatohepatitis no es bien conocido. El hígado graso puede ocurrir debido a un incremento de los ácidos grasos libres, aumento en su síntesis, disminución en la beta oxidación de ácidos grasos libres y una síntesis disminuida o secreción de lipoproteínas de muy baja densidad. El tamoxifen puede actuar en cualquiera de los niveles ya mencionados y causar acumulo de grasa en el hígado. Sin embargo se requiere investigación adicional para dilucidar el mecanismo exacto para lo anterior.

La incidencia de esteatohepatitis inducida por tamoxifen puede ser baja o puede ser simplemente poco reconocida. Dado el amplio uso de tamoxifen como terapia adyuvante en cáncer mamario tanto los gastroenterólogos como los ginecólogos, oncólogos y médicos de primer contacto deberían conocer esta entidad, especialmente cuando la infiltración grasa multifocal ocurre.

CONCLUSIONES:

La evolucion en la alteracion de ALT durante la administracion de Tamoxifen es similar alo informado en otras series. El incremento en ALT durante el seguimiento de los pacientes que reciben tamoxifen asi como presencia de alteraciones en USG de higado e IMC mayor o igual a 27, son probablemente los indicadores para llevar a cabo una biopsia hepatica y confirmar el diagnostico de EHNA.

BIBLIOGRAFIA:

1. How safe is tamoxifen? Jordan , V Craig . Northwestern University medical School Chicago Il. British Medical Journal vol 307 nov 1993 pp 1371-1372
2. Drugs and Steatohepatitis Geoffrey C.Farrel. University of Sydney Australia Semi Liver Dis 2002 185-194
3. Tamoxifen-Induced Steatohepatitis Vann Hoff MD Clinique Saint-Luc Belgium .Ann Internal Medicine vol 124 may 1996 pp 885-856
4. Tamoxifen-Induced transient multifocal hepatic fatty infiltration Michele Bensen General Medicine and gastroenterology Marshfield clinic Wisconsin, American Journal of Gastroenterology vol 95 2000
5. Evolving Pathophysiologic concepts in nonalcoholic Steatohepatitis Brent A. Neuschwander MD Division of gastroenterology and Hepatology Saint Louis University School. Current gastroenterology reports 2000 ,4:31-36
6. Nonalcoholic Steatohepatitis Kumar, K Shiva MD. Division of Digestive and Liver Diseases Mayo clinic Proceedings vol 75 July 2000 pp 733-739
7. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Nonalcoholic Fatty Liver Disease. American Gastroenterological Association Gastroenterology 2002, 123:1702-1704
8. Chemotherapy-Related Hepatotoxicity Causing Imaging Findings Resembling Cirrhosis. Schreiner, Shawn MD. Mayo clinic Proceedings vol 73 august 1998 pp 780-783
9. Hepatocellular carcinoma after long-term tamoxifen therapy. K:A Oien D:R McLellan Department of pathology Victoria's Infirmary Glasgow UK. Annals of oncology p.1195-1196, 2000